PARIJS

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

ANNEE 1973 N°

54

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Doctorat d' Etat)

par

Marie Blanche DUCROCQ

née le 6 Mai 1947 à BOIS COLOMBES - Hauts de Seine -

Présentée et soutenue publiquement le

RECHERCHES SUR LA CHRYSOTHERAPIE

Président : Monsieur Henri SCHMITT, Professeur

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

ANNEE 1973 N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Doctorat d' Etat)

par

Marie Blanche DUCROCQ

née le 6 Mai 1947 à BOIS COLOMBES (Hauts de Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

RECHERCHES SUR LA CHRYSOTHERAPIE

Président : Monsieur Henri SCHMITT, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents,

A toute ma famille.

En témoignage de ma profonde affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549224_0027

A Monsieur le Professeur Henri SCHMITT

Professeur à la Faculté de Médecine,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.
Qu'il veuille trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur Paul GALMICHE,

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et m'a encouragée à entreprendre ce tra
vail pour lequel ses conseils m'ont été
précieux.
Qu'il veuille trouver ici l'expression
mon attachement et de ma profonde grati
tude.

A Madame Françoise BUNEAUX,

qui m'a fait bénéficier de sa conn
sance des problèmes physiques et b
chimiques.
En témoignage de ma reconnaissance

A Monsieur le Docteur Charles PANNECIERE,

qui a accepté de participer à ce
travail.
En témoignage de ma reconnaissance

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Professeur J. HAZARD

Monsieur le Professeur G. LAGRUE

Monsieur le Professeur C. OLIVIER

Monsieur le Professeur M. DEROT

Monsieur le Professeur P. MAURICE

Monsieur le Professeur M. DEGEORGES

A mon Maître, le Docteur R. RULLIERE,

Médecin de l'Hôpital Broussais-Antoine Chantin,

qu'il veuille trouver ici, l'expressi
de mon attachement et de ma profonde
gratitude pour la clarté et le dynami
me de son enseignement.

RECHERCHES SUR LA CHRYSOTHERAPIE

--- oOo ---

P L A N

I -/RAPPELS - GENERALITES/

A - Historique

B - Propriétés chimiques
Mode d'administration

C - Métabolisme de l'or chez l'homme

D - Conduite du traitement :

. choix des indications
. respect des contre-indications
. surveillance
. méthodes de traitement.

II -/EXPOSE DE LA METHODE DE DOSAGE/

. Principe
. conditions instrumentales
. conditions de prélèvement
. réactifs
. technique
. valeur de la technique

III -/METABOLISME DE L'OR CHEZ LE SUJET SAIN/
EXPERIMENTATION AU COURS D'UNE SERIE

. protocole expérimental
. analyse des résultats

IV -/DOSAGES CHEZ LES MALADES/

V -/RECHERCHES IN VITRO/

- Action des sels d'or sur la vitesse de sédimentation
- Etude du pouvoir anti-enzymatique du liquide articulaire d'un malade traité
- Etude du pouvoir anti-enzymatique de solutions d'Allochrysine.
- Modifications des SGOT-SGPT en présence d'une solution de Chlorure d'or.

VI -/EXPERIMENTATION SUR L'ANIMAL DE LABORATOIRE/

- Allochrysine sur le lapin non préparé
- Isotopes radioactifs sur le lapin préparé

VII -/CONCLUSIONS/

VIII -/BIBLIOGRAPHIE/

RAPPELS - GENERALITES

--- oOo ---

A - HISTORIQUE

L'or introduit en France par J. FORESTIER dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive avait déjà depuis bien longtemps suscité l'intérêt des médecins et pharmaciens.

L'histoire nous apprend ainsi que les Egyptiens en furent les premiers utilisateurs, que Basile VALENTIN, après la guerre de 100 ans, en louait les vertus, qu'en 1870 la chrysothérapie était opposée aux infections chroniques notamment à la tuberculose. Enfin LUMIERE après la 2ème guerre mondiale montre la nécessité de fixer le métal à une molécule de soufre pour assurer l'absorption du médicament.

Néanmoins le mérite des premiers essais de la chrysothérapie en thérapeutique anti-rhumatismale revient à J. FORESTIER, véritable pionnier, qui s'est acharné à prouver l'efficacité de ce traitement qui reste depuis 43 ans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

Cependant, après une phase transitoire de très grande vogue la chrysothérapie fut quelque peu délaissée, l'attention ayant été polarisée par les accidents graves qu'elle était accusée de provoquer.

Quelques années plus tard R.H. FREYBERG donnait à la chrysothérapie une nouvelle impulsion et préconisait

une nouvelle technique d'administration : le traitement de maintenance ou d'entretien qui lui paraissait préférable au schéma classique de J. FORESTIER.

Mais jusque là les effets du traitement étaient certes jugés sur les résultats cliniques et biologiques mais ne pouvaient être suivis de façon précise par les mesures de chrysémie et chysurie alors dosées chimiquement et par colorimétrie : ces techniques ne fournissaient qu'une précision insuffisante.

C'est alors que LORBER A., COHEN R.L., CHANG C.C., ANDERSON H.E. mettent au point en 1968 une nouvelle méthode de mesure par spectrophotométrie d'absorption atomique permettant une précision remarquable.

Cette technique de mesure de la concentration aurique des milieux biologiques fut ensuite modifiée par F. BUNEAUX et P. FABIANI en 1971 afin de permettre des dosages non seulement très précis mais encore rapidement obtenus. P. GALMICHE et F. BUNEAUX faisaient ainsi en septembre 1971 à MONASTIR, le point sur les résultats des dosages effectués chez les malades soumis aux sels d'or.

B - PROPRIETES CHIMIQUES

MODE D'ADMINISTRATION.

De nombreux composés auriques ont été commercialisés. Dans toutes ces préparations l'or est associé au soufre.

La proportion d'or de ces composés est variable allant de 30 à 64 %.

I/3

En France seul est actuellement employé L"ALLOCHRYSINE" ou Aurothiopropanol Sulfonate de Sodium, sel hydrosoluble à résorption certaine sans risque d'accumulation.

La molécule d'Allochrysine de poids moléculaire égal à 390,368 a pour formule :

$$Au - S - CH_2 - CH_2 - CHOH - CH_2 - CO_3 Na$$

Elle contient 50,51 % d'or mais le conterm indiqué des solutés injectables représente un poids d'Allochrysine titrant 30 % d'or.

Ce produit peut être utilisé :

- par voie I.V., actuellement abandonnée.

- par voie I.M. : on obtient une élimination lente et régulière permettant de maintenir le sujet en état d'imprégnation pendant des mois au prix d'injections hebdomadaires rendant le traitement ambulatoire relativement facile.

C - METABOLISME DE L'OR CHEZ L'HOMME

Les différentes expérimentations menées depuis 1929 pour tenter de préciser le mode d'action des sels d'or ont largement profité des nouvelles techniques parmi lesquelles nous rappellerons :

- L'utilisation de l'or radioactif Au^{198} permettant de localiser le site préférentiel de fixation.

- La mesure de la concentration aurique des milieux biologiques par spectrophotométrie d'absorption atomique.

C'est ainsi que parmi bien d'autres, FREYBERG R.H d'une part, GERBER R.C. d'autre part, et enfin LEWIS D.C.K. et ZIFF M;, ont permis d'affirmer certains points.

1) - L'activité des sels d'or dépend de la quantité de métal présente dans la molécule organique.

2) - Après injection intra-musculaire d'Allochrysine on note un pic de concentration plasmatique dans les heures qui suivent l'injection (l'or se fixant à la sérum albumine dans la proportion de 75 %, aux α et β globulines dans les 25 % restants).

3) - La chrysémie décroit ensuite progressivement jusqu'à l'injection suivante au décours de laquelle se produit un nouveau pic.

4) - Le sang transporte l'or mais ne le métabolise pas. L'or se fixe sur les tissus mésenchymateux et plus particulièrement dans le système réticulo-endothélial. On le retrouve dans le foie, le rein, la rate, la peau, les muscles, les tendons, le poumon, la moëlle osseuse. Certains l'ont de plus retrouvé dans l'encéphale, la moëlle, le liquide céphalo-rachidien.

Les plus fortes concentrations sont cependant incontestablement retrouvées au niveau du rein et du foie.

5) - Pour R.H. FREYBERG :

- la concentration de l'or dans le plasma dépend des doses injectées.

- l'or ne s'accumule pas dans le plasma lors d'un traitement hebdomadaire continu à doses fixes.

- l'injection hebdomadaire d'un sel d'or hydrosoluble à la dose habituellement utilisée en thérapeutique entretient une chrysémie assez stable.

6) - L'élimination des sels d'or se fait principalement par voie urinaire, l'excrétion urinaire étant plus importante le jour de l'injection que les jours suivants.

Cette élimination est cependant faible, le pic de chrysurie étant insuffisant pour abaisser de façon nette le taux de la chrysémie, ce qui permet d'expliquer l'imprégnation par l'or du sujet traité de façon hebdomadaire.

7) - L'élimination fécale des sels d'or est négligeable et très irrégulière.

D - LA CONDUITE DU TRAITEMENT NECESSITE

1/ Un choix judicieux des indications

"Seuls les rhumatismes à caractère inflammatoire et évolutif sont des rhumatismes chrysosensibles". (J. FORESTIER)

Cette affirmation permet de sélectionner dans la pathologie rhumatismale deux grands syndromes :

- la polyarthrite rhumatoïde

- la spondylarthrite ankylosante

Ceux-ci doivent être dûment confirmés cliniquement, biologiquement et radiologiquement avant d'entreprendre le traitement par les sels d'or, traitement qui n'est pas toujours sans incidents.

2/ Les sels d'or seront entrepris sans retard

Certes R.H. FREYBERG a montré que les sels d'or étaient actifs à tous les stades de la maladie mais la chrysothérapie est incomparablement plus active si elle est appliquée et poursuivie au cours des premiers mois de l'évolution.

3/ Une méthode rigoureuse et une surveillance correcte du traitement sont indispensables.

Deux méthodes de traitement par les sels d'or sont actuellement employées : l'une discontinue en cures courtes, l'autre continue dite de "maintenance".

Mais quelle que soit la technique utilisée, elles nécessitent toutes deux une rigueur et une régularité qu'il faut savoir imposer au malade.

La surveillance du traitement nécessite une connaissance parfaite des signes d'alarme précédant l'apparition des accidents ou incidents.

Les premières manifestations d'intolérance peuvent revêtir des aspects polymorphes :

. prurit et à fortiori éruption

. protéinurie.

. Modifications de la formule sanguine (hyperéosinophilie - leucopnéie).

. Ecchymoses ou épistaxis.

Le degré de gravité est en règle en rapport avec le délai d'apparition : les manifestations les plus tardives étant souvent les plus sérieuses.

Face à une telle situation, il importe de prouver de façon certaine la responsabilité ou l'innocence des sels d'or : au moindre doute, le traitement aurique sera interrompu et un test de transformation lymphoblastique par l'or (T.T.L.) sera demandé.

Si ce dernier est positif, l'arrêt de la chrysothérapie sera définitif et ceci pour toute la vie.

Si la responsabilité de l'or n'est pas certaine, la poursuite du traitement est alors autorisée, mais elle sera prudente et la surveillance sera encore plus vigilante

Il convient donc de faire systématiquement,

- une recherche de protéinurie avant chaque injection.
- une numération formule sanguine et un temps de saignement avant le début du traitement.
- une numération formule sanguine après chaque cure ou tous les six mois si le traitement est continu.
- des vitesses de sédimentation répétées dont les variation comparées à l'état clinique permettront d'apprécier l'efficacité du traitement.

4/ Les véritables contre-indications seront scrupuleusement respectées.

Elles sont en fait rares, ne touchant que 10 % environ des rhumatismes justiciables de la chrysothérapie.

5/ Les deux schémas thérapeutiques actuellement proposés sont tous deux basés sur :

- le caractère chronique et récidivant de l'affection.
- la lenteur d'action des sels d'or.

a) - Technique de J. FORESTIER

Traitement intermittent par séries :

. séries de 1,20 à 1,50 g d'Allochrysine

. par injections I.M. hebdomadaires ou tous les cinq jours de 0,05 à 0,10 g.

. avec intervalle de 2 à 3 mois entre les séries dont la fréquence sera réglée sur l'allure évolutive clinique et les modifications biologiques.

Cette thérapeutique devra être prolongée :

. l'apparition d'un résultat clinique appréciable ne saurait en aucun cas entraîner un arrêt du traitement qui laisserait le malade à la merci d'une récidive qui se produira toujours à plus ou moins brève échéance.

. l'absence d'amélioration dans des délais trop courts ne saurait également entraîner l'arrêt du traitement : aucune conclusion sur l'efficacité de la chrysothérapie ne peut être portée avant que ne soient effectuées deux ou trois séries.

b) - Technique de R.H. FREYBERG

. traitement continu

. injections hebdomadaires

. doses initiales faibles (1° IM = 0,025 g ; 2° IM = 0,05 g) afin d'éliminer toute hypersensibilité individuelle.

. puis injections hebdomadaires de 0,05 g jusqu'à une dose totale de 1 à 1,20 g.

. Puis 0,05 g toutes les deux semaines pendant huit semaines.

. puis 0,05 g toutes les trois semaines pendant douze semaines

. puis 0,05 g tous les mois

Ce schéma thérapeutique utilisant des doses hebdomadaires plus faibles donne d'aussi bons résultats que ceux de J. FORESTIER et aurait l'avantage de diminuer les risques toxiques.

Le traitement d'entretien diminue de plus la fréquence des récidives et entraînerait un bénéfice supérieur.

En cas de récidive le traitement d'entretien est alors intensifié, calqué sur le traitement initial.

Cette technique, récente, a suscité de grands espoirs. Il semble toutefois à ceux des expérimentateurs français qui l'ont utilisée qu'elle ne tient pas intégralement ses promesses.

--- oOo ---

EXPOSE DE LA METHODE DE DOSAGE

--- oOo ---

Afin de préciser l'action des sels d'or, les relations possibles entre taux sériques et effets thérapeutiques ou toxiques, F. BUNEAUX dans le laboratoire central de Biochimie du Professeur P. FABIANI (Hôtel-Dieu - Paris) a perfectionné une méthode de dosage, déjà employée par LORBER, faisant appel à la spectro-photométrie d'absorption atomique.

1 - PRINCIPE

Sous l'influence de chocs thermiques, les atomes sont excités et leur retour à l'état fondamental s'accompagne d'un rayonnement électromagnétique caractéristique de l'élément.

Inversement par effet de résonnance, ce rayonnement peut être absorbé par les atomes de ce même élément (Théorie de KIRCHOFF).

2 - CONDITIONS INSTRUMENTALES

L'appareil utilisé est un spectro-photomètre d'absorption atomique JOBIN et YVON de type "Delta" à mono-faisceau. L'appareil comporte cinq parties principales :

a) - Source lumineuse

C'est ici une cathode creuse en or qui fourni le spectre de l'or.

b) - Le brûleur pulvérisateur

La nébulisation de solutions salines dans une flamme provoque l'apparition d'atomes libres à l'état fondamental ou excités, d'ions et de radicaux libres.

Les solutions à analyser sont finement pulvérisées dans une flamme air acétylène à 2325° C.

C) - Le monochromateur

qui est destiné à ne laisser parvenir à l'élément photosensible que la longueur d'onde choisie. Ici, la raie de résonnance utilisée est située à 242,8 manomètres.

d) - Le système de détection du flux lumineux

qui transforme l'énergie lumineuse en un courant électrique ultérieurement amplifié.

e) - L'enregistreur

qui donne une expression graphique des mesures.

La mesure de l'absorption atomique permet de déterminer la concentration d'un élément atomique après un étalonnage préalable.

Cette méthode nécessite la préparation d'une part des échantillons à doser, d'autre part d'une gamme d'étalonnage.

Les réglages de l'appareil sont les suivants :

. longueur d'onde	2428 A
. débit d'air	6,5 bN
. débit d'acétylène	4,5 bN
. pentes	0,5 x 14 mm
. intensité de lampe	3 mA
. expansion d'échelle	5

3 - CONDITIONS DE PRELEVEMENT

On analyse essentiellement trois milieux biologiques :

A - SANG

- 10 ml prélevés sur héparine sèche
- le plasma est dilué selon les cas au 1/3, 1/4 ou 1/5 avec du soluté physiologique (R 1)

B - URINES

- un échantillon des urines de 24 heures.

C - LIQUIDE SYNOVIAL

- 4 à 5 ml de liquide prélevé sur 250 U d'hyaluronidase (CHOAY)

4 - REACTIFS UTILISES

- R 1 : soluté physiologique de Chlorure de Sodium à 9 % (P/V/)

- R 2 : solution mère de Chlorure d'or : $AuCl_3 - NaCl - 2\,H_2O$

PM = 398,051

Au = 49,49 %

Cette solution aqueuse contient 0,10 mg de Chloroaurate de Sodium pour 100 ml, 1 ml de cette solution contient donc 500 mcg d'Au^0 (1 mg = 1000 mcg)

- R 3 : gamme d'étalonnage.

Solution fille

. Solution R 2 à 10 %

1 ml de cette solution contient 50 mcg Au^{0} ou 0,5 mg (500mg/

Dilutions

Concentration en or en mg/l	Solution fille d'or (ml)	NaCl R 1
2,5	0,25	QSP 50 ml
1,25	0,125	- 50 ml
0,625	0,0625	- 50 ml

5 - TECHNIQUE

. les 3 solutions d'étalonnage et les dilutions des différents échantillons sont pulvérisées dans la flamme.

. le réglage du zéro de l'appareil se fait sur le réactif R 1.

. la courbe obtenue est une droite.

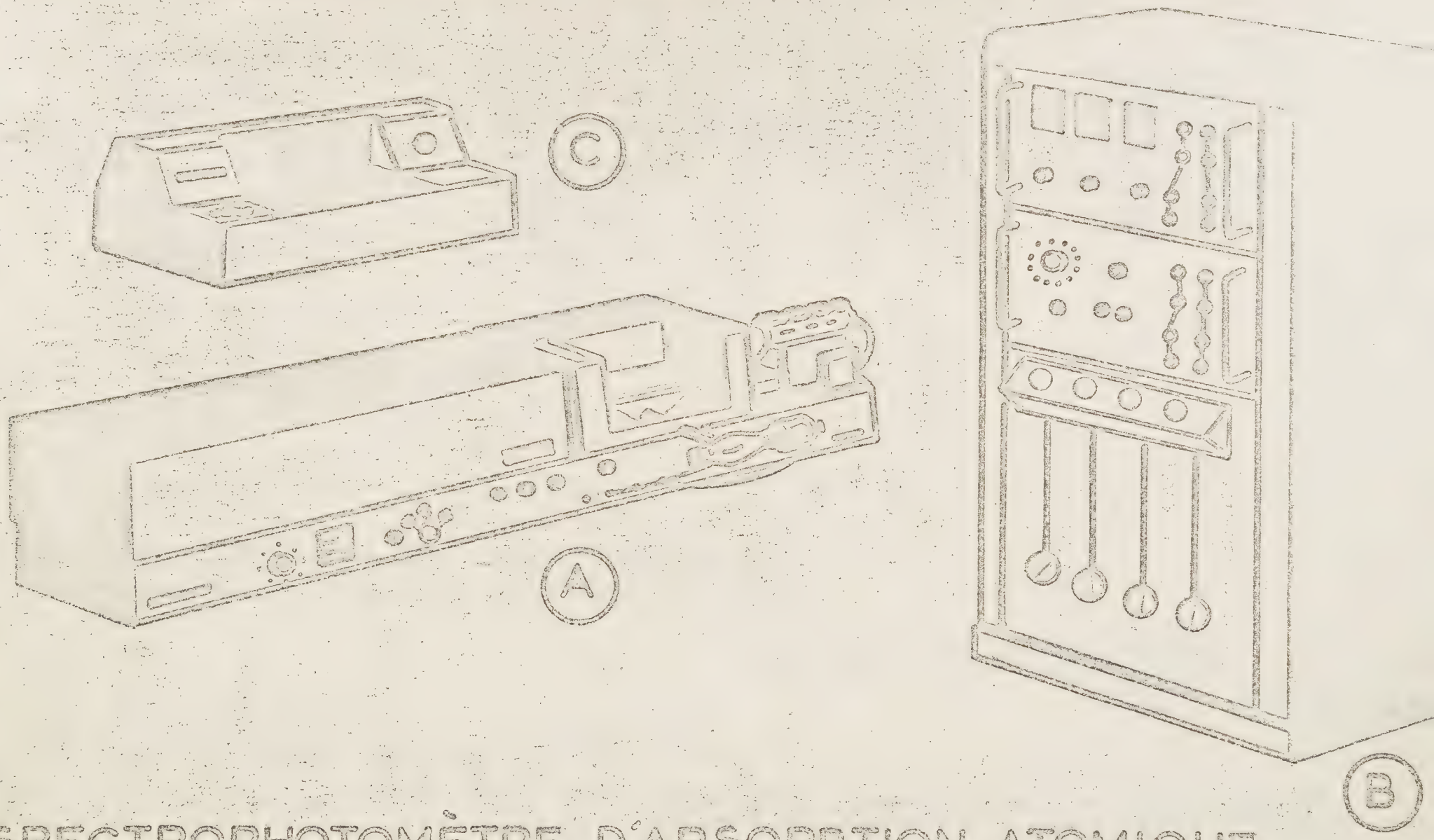
6 - VALEUR DE LA TECHNIQUE

L'étude du pourcentage de récupération de l'or ajout en quantité connue à certains échantillons montre qu'il se situe entre 90 et 95 %.

Cette technique permet de plus des déterminations rapides, nécessaires devant la répétition des prélèvements.

--- Oo ---

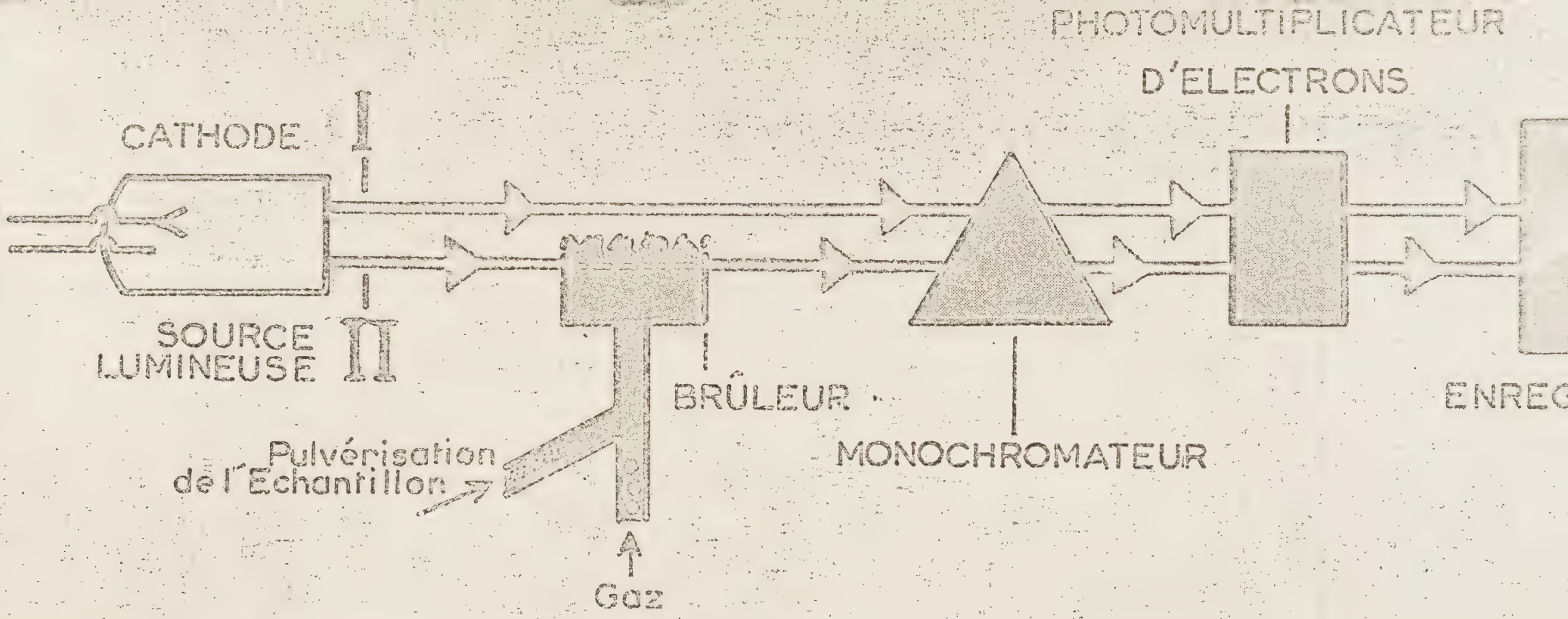
Type DELTA à MONO-FAISCEAU



SPECTROPHOTOMÈTRE D'ABSORBTION ATOMIQUE

JOBIN et YVON

Fig.1



I_ FAISCEAU DE RÉFÉRENCE :

IL N'EST PAS ABSORBÉ

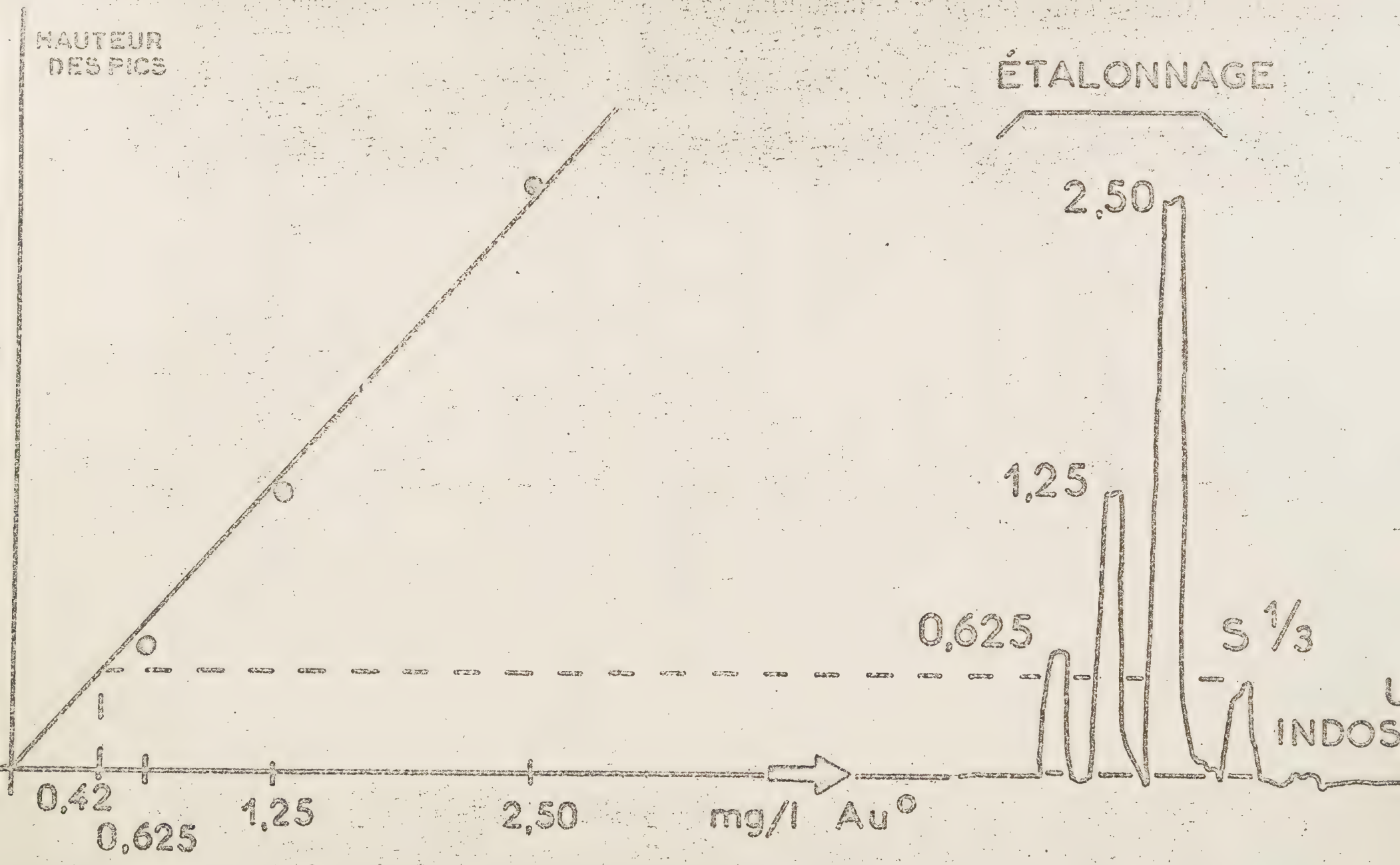
PAR LA FLAM

II_ FAISCEAU DE MESURE :

IL EST D'AUTANT PLUS ABSORBÉ

PAR LA FLAMM

QUE CELLE-CI EST PLUS RICHE EN ATOMES DU MÊME ÉLÉMENT.


HAUTEUR DES PICS
ÉTALONNAGE
2,50
1,25
0,625
S 1/3
INDOS
0,42
0,625
1,25
2,50
mg/l Au°

METABOLISME DE L'OR CHEZ LE SUJET SAIN

EXPERIMENTATION AU COURS D'UNE SERIE

---- oOo ----

Disposant donc d'une méthode de dosage très précise nous avons tenté de voir comment se comportait l'or injecté dans des conditions standards chez le sujet présumé sain.

I - CETTE EXPERIMENTATION PERSONNELLE A ETE FAITE SELON LE PROTOCOLE SUIVANT :

. mesure de la chrysémie et de la chrysurie avant toute injection aurique.

. injections intra-musculaires d'Allochrysine (0,1 hebdomadaires.

. Chrysémies dosées :

- le jour de l'injection, juste avant celle-ci
- 24 heures après l'injection.

. Chrysuries/24 heures dosées :

- la veille
- le jour même
- le lendemain

) de l'injection

. Numération des éosinophiles en valeur absolue avant l'injection et 4 heures après celle-ci. (Méthode assi-

milable au test de THORN),

. enfin, deux dosages hormonaux :

- Cortisol plasmatique avant l'injection et 4 heures plus tard.
- 17 céto. 17 OH urinaires la veille de l'injection et le jour de l'injection.

Cette expérimentation a dû être stoppée plus tôt que prévu (Dose totale prévue : 1,20 g) en raison de l'apparition d'un prurit intense à la 6ème injection (DT = 0,60 g), évoquant la possibilité d'une intolérance acquise aux sels d'or.

Malheureusement, nous n'avons pas fait, à cette occasion, un test de transformation lymphoblastique par l'or : celui-ci nous aurait peut-être permis d'affirmer avec certitude la responsabilité de l'Allochrysine. Cependant le prurit a disparu spontanément après l'arrêt des injections auriques.

2 - L'ANALYSE DES RESULTATS permet de dégager plusieurs idées

. Les liquides biologiques de l'homme normal ne contiennent pas d'or pouvant être mis en évidence par les techniques de mesure actuelles.

. L'or s'accumule dans le plasma : après chaque injection on retrouve une chrysémie plus élevée que la précédente.

De plus, le dosage de la chrysémie fait avant chaque nouvelle injection permet de noter l'existence d'une chrysémie de base non négligeable qui augmente régulièrement au cours de la série.

Cette notion est un peu différente de celles qu'avait énoncé FREYBERG qui retrouvait une concentration plasmatique stable au cours du temps lorsque les doses hebdomadaires injectées étaient constantes.

. Afin d'être plus précis, des dosages de chrysémie ont été faits quotidiennement entre deux injections hebdomadaires d'Allochrysine.

Certains avaient parlé de l'existence d'un plateau sur la courbe de chrysémie au 4ème jour suivant l'injection. Nous n'avons pas vérifié cette affirmation : la décroissance du taux sanguin est très rapide du 1° au 2° jour suivant l'injection, rapide du 2° au 3° et ensuite lentement progressive jusqu'à l'injection suivante.

. L'élimination urinaire de l'or est lente et prolongée : durant la série étudiée le recueil tri-hebdomadaire des urines montre :

- une élimination accrue le jour de l'injection et le lendemain de celle-ci , la 1ère étant supérieure à la 2ème.

- une élimination quasi-constante quantitativement en dehors des injections : les mesures faites la veille des injections montrent un taux de base peu différent de 1 mg/24 heures.

. ROSKAM pensait que la chrysothérapie pouvait agir en stimulant l'axe hypophyso-surrénalien et par conséquent avoir une action "ACTH like".

Nous avons tenté de retrouver ceci en complétant le travail par l'étude :

- des éosinophiles avant et après injection, pour en apprécier la chute.

- du cortisol plasmatique
- des 17 céto 17 OH urinaires.

* La numération des éosinophiles montre une chute significative de ceux-ci 4 heures après injection d'Allochrysine, lors des cinq premières injections ; cette chute répond aux critères retenus lors de la pratique du test de THORN : elle est supérieure à 50 % du nombre des éosinophiles initiaux.

Par contre, lors de la dernière injection (DT = 0,6g) la variation des éosinophiles se fait en sens inverse :

80/mm3 ⟶ 100/mm3

Cette donnée initialement surprenante peut à postériori être expliquée par la survenue au décours de cette 6ème injection d'une réaction allergique.

* Les mesures du cortisol plasmatique et des 17 céto 17 OH urinaires n'ont montré aucune variation à la suite de l'injection d'Allochrysine.

. L'élimination de l'or après la fin des injections est très lente. On retrouve 4 mois après la dernière injection:

- une chrysémie à 0,35 mg/l
- une chrysurie à 0,50 mg/24 heures.

L'or accumulé donc dans le plasma, s'élimine lentement par l'urine et ne modifie pas le fonctionnement hypophyso-surrénalien.

---- oOo ----

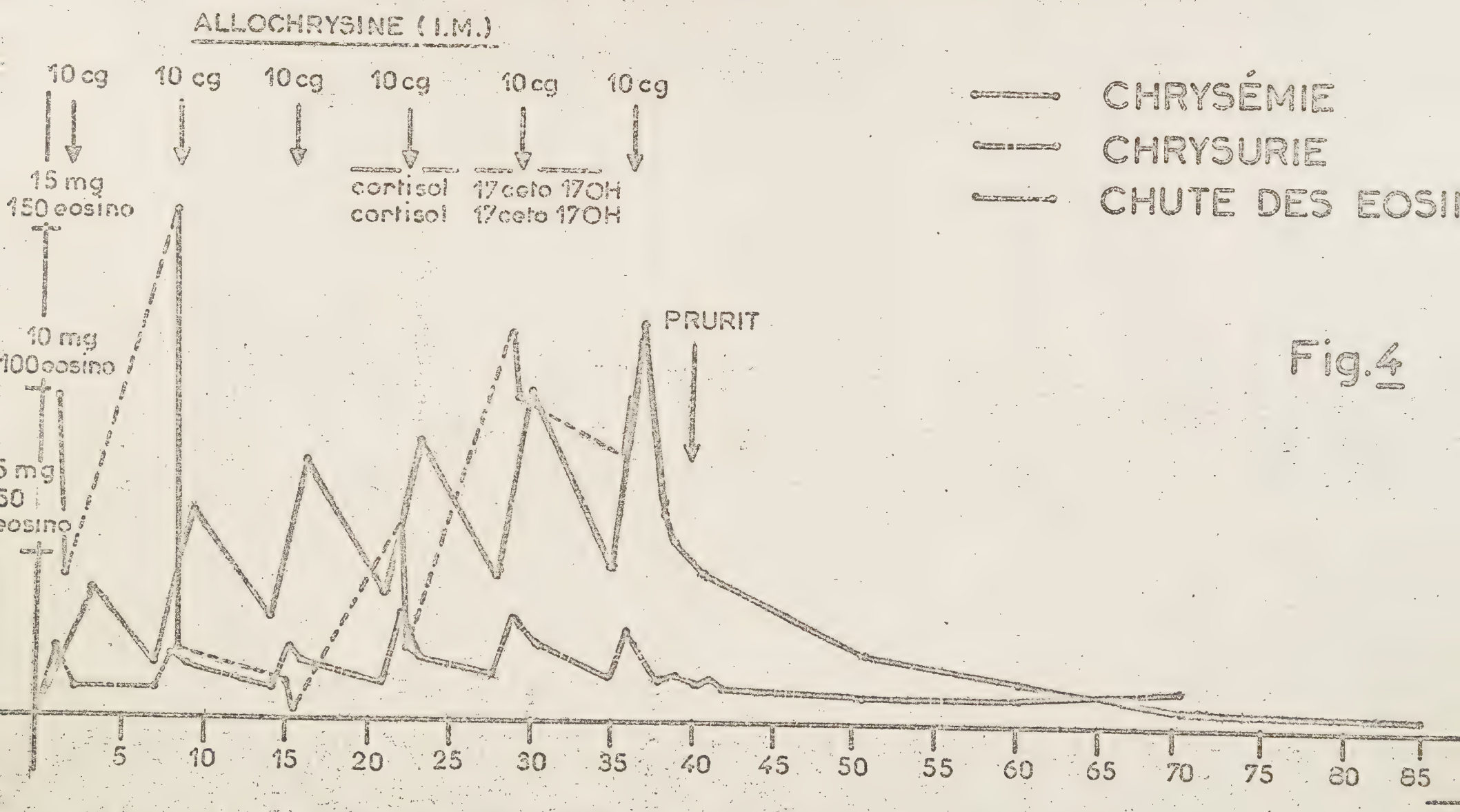


Fig. 4

CHRYSÉMIE, CHRYSURIE ET ÉOSINOPHILIE CHEZ UN SUJET NORMA

DOSAGES CHEZ LES MALADES

--- oOo ---

Plusieurs malades tant à l'hôpital de Neuilly qu'en ville (Dr B. VIRGILI) ont été traités au long cours par les sels d'or.

Tout au long du traitement, des dosages de chrysémie et chrysurie furent faits.

Malheureusement les chiffres obtenus sont le plus souvent difficilement interprétables comme le montrent les tableaux et les courbes. En effet, chez ces malades ambulatoires, il est difficile d'obtenir la rigueur nécessaire en ce qui concerne les dates des injections et celles des prélèvements.

A - Parmi ces nombreuses observations, nous en relaterons neuf.

Obs. 1 - COG... Andrée, née en 1911, a débuté à l'âge de 50 ans une poly-arthrite rhumatoïde, séro négative, par une atteinte du poignet droit.

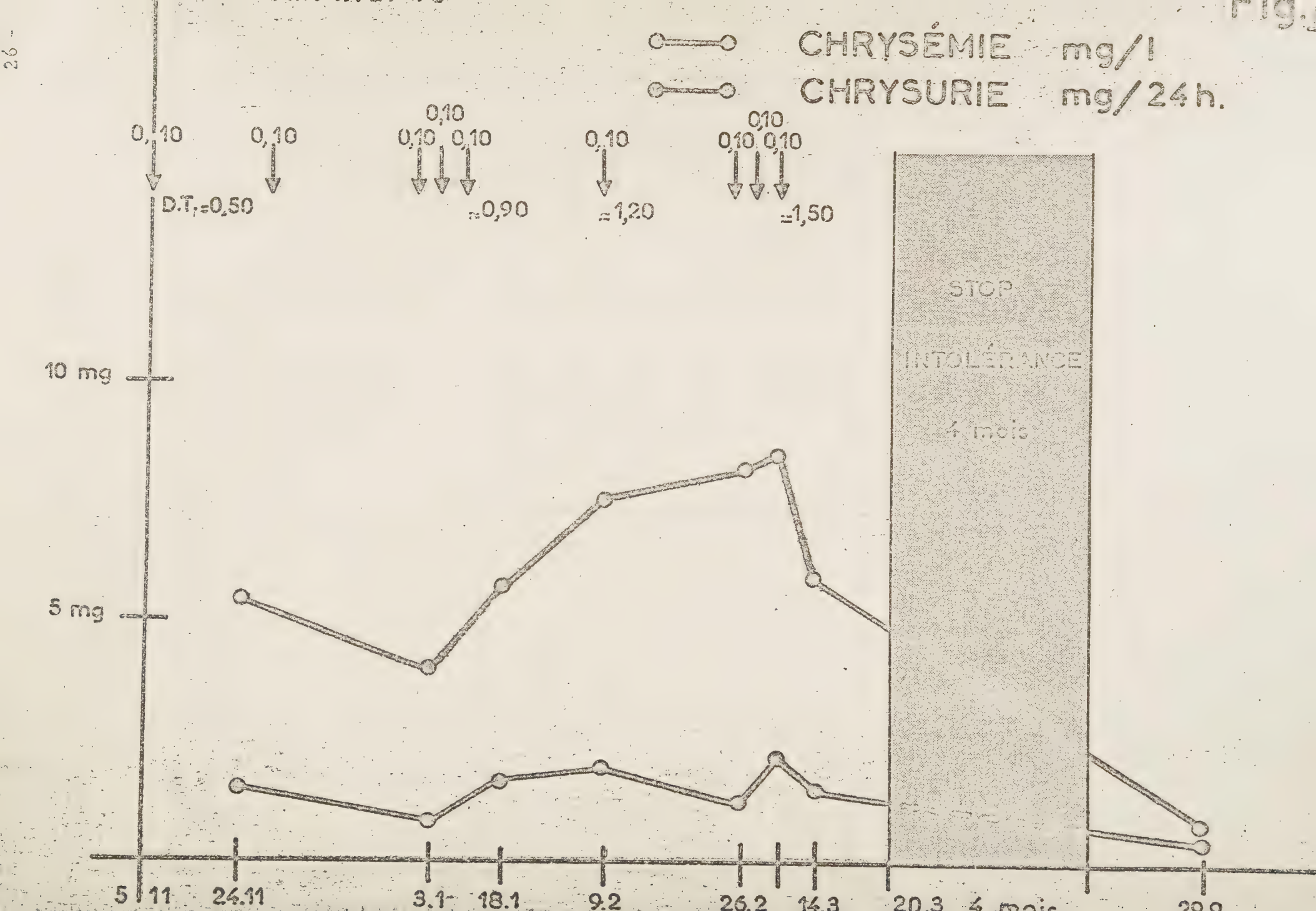
Une première série de sels d'or faite avant 1970 avait été bien tolérée mais non renouvelée.

Une deuxième série de sels d'or a été commencée en octobre 1971 alors que la vitesse de sédimentation était

DATES	INJECTIONS D'ALLOCHRYSINE	CHRYSEMIES	CHRYSURIES
5.XI.71	0,10 g DT = 0,50g		
24.XI.71		5,50 mg/l	1,50 mg/24 h
30.XI.71	0,10 g		
31.XII.71	0,10 g		
3.I.72		4 mg/l	0,70 mg/24 h
5.I.72	0,10 g		
10.I.72	0,10 g DT = 0,90g		
18.I.72		5,70 mg/l	1,55 mg/24 h
8.II.72	0,10 g DT = 1,20g		
9.II.72		7,50 mg/l	1,95 mg/24 h
27.II.72	0,10 g		
28.II.72		8,10 mg/l	1,05 mg/24 h
2.III.72	0,10 g		
7.III.72	0,10 g DT = 4,50g	8,40 mg/l	2,05 mg/24 h
14.III.72		6 mg/l	1,44 mg/24 h
22.IX.72		0,70 mg/l	0,15 mg/24 h

GOG... Andrée

Fig. 1


CHRYSÉMIE mg/l
CHRYSURIE mg/24h.
0,10
0,10
0,10 0,10
0,10
0,10 0,10
D.T. = 0,50
= 0,90
= 1,20
= 1,50
STOP
INTOLÉRANCE
4 mois
10 mg
5 mg
5.11
24.11
3.1
18.1
9.2
26.2
14.3
20.3
4 Mois
29.9

DATES	INJECTIONS D'ALLOCHRYSINE	CHRYSEMIES	CHRYSURIES
10.1.73	0,10 g DT = 1 g		
11.1.7 ²		7,40 mg/l	²,70 mg/²4 h
²0.1.7²	0,10 g		
²1.1.7²		8,40 mg/l	1,60 mg/²4 h
²9.1.7²	0,10 g		
31.1.7²		5,10 mg/l	1,30 mg/²4 h
7.².7².	0,10 g		
9;².7²		8,00 mg/l	²,30 mg/²4 h
18.².7²	0,10 g		
19.².7²		9,30 mg/l	1,80 mg/²4 h
²8.².7²	0,10 g DT =1,50g		
²9.².7²		9,60 mg/l	1,90 mg/²4 h
13.III.7²	0,10 g		
15.3.7²		7,60 mg/l	1,60mg /²4 h
²7.3.7²	0,10 g		
7.4.7².		I,60 mg/l	0,50 mg/²4 h
8.4.7²	0,10 g DT = 1,80g		
²6.4.7²		I,²0 mg/l	0,60 mg/²4 h
²7.4.7²	0,10 g		
²9.4.7²		5,²0 mg/l	I,40 mg/²4 h
17.5.7²		I,I0 mg/l	0,50 mg/²4 h
18.5.7²	0,10 mg		
²².5.7²		5,50 mg/l	9,70 mg/²4 h
²:6.7².		²,00 mg/l	1,00 mg/²4 h
3.6.7²	0,10 g		
19.6.7²		I,80 mg/l	0,80 mg/²4 h
3.7.7².		²,10 mg/l	0,80 mg/²4 h
4.7.7²	0,10 g		
15.7.7²		I,60 mg/l	0,40 mg/²4 h
19.7.7²	0,10 g		

WAG... Suzanne

WAG... Suzanne

Fig.

0,10 0,10 0,10 0,10 0,10 0,10 0,10 0,10 0,10 0,10 0,10 0,10 0,10 0,10

D.T.=1g =1,5g =1,8g

CHRYSÉMIE mg/l

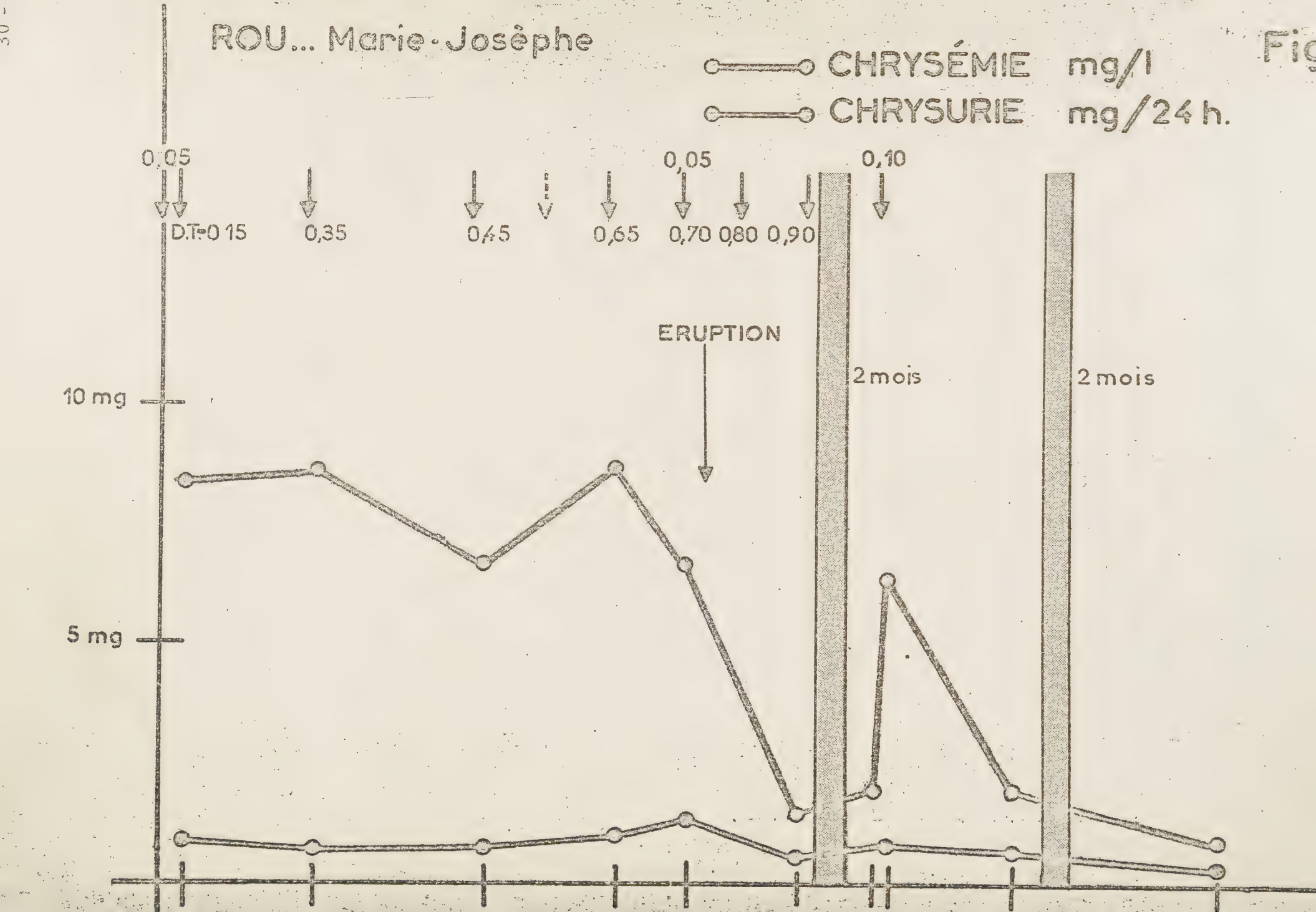
CHRYSURIE mg/

10 mg

5 mg

DATES	INJECTIONS D'ALLOCHRYSINE	CHRYSEMIES mg/l	CHRYSURIES mg/24h.
7.XI.71	0,05 g DT = 0,15g		
8.XI.71		8,40 mg/l	0,88 mg/24 h
4.XII.71	0,10 g DT = 0,35g		
6.XII.71		8,60 mg/l	0,83 mg/24 h
8.I.72	0,10 g DT = 0,45 g		
10.I.72		6,75 mg/l	0,75 mg/24 h
5.II.72	0,10 g DT = 0,65 g		
7.II.72		8,75 mg/l	1,00 mg/24 h
19.II.72	0,05 g DT = 0,70 g		
21.II.72		6,90 mg/l	1,27 mg/24 h
3.III.72	0,10 g		
16.III.72		2,40 mg/l	0,55 mg/24 h
18.III.72	0,10 g DT = 0,90 g		
26.V.72		1,90 mg/l	0,80 mg/24 h
27.V.72	0,10 g		
29.V.72		6,30 mg/l	0,80 mg/24 h
23.VI.72		1,90 mg/l	0,60 mg/24 h
29.IX.72		0,70 mg/l	0,15 mg/24 h

ROU... Marie Josephine


ROU... Marie-Josèphe
CHRYSÉMIE mg/l
CHRYSURIE mg/24 h.
0,05
0,05
0,10
D.T=0 15
0,35
0,45
0,65
0,70
0,80
0,90
ERUPTION
2 mois
2 mois
10 mg
5 mg

à 22/52 et que le traitement comportait :

- des corticoïdes
- de l'Indométhacine

Les résultats furent satisfaisants :

- Diminution des douleurs
- Baisse de la vitesse de sédimentation (11/28 à mars 1972)
- Arrêt progressif des corticoïdes et des anti-inflammatoires banaux.

Cette deuxième série d'Allochrysine a du être arrêtée en mars 1972 (DT = 1,50 g) devant l'apparition d'eczematides et de prurit du cuir chevelu. Ces manifestations d'intolérance sont apparues pour des taux plasmatiques d'or compris entre 8,10 et 8,40 mg/l. Ce taux certes élevé, est cependant fort bien supporté par certains malades. Ceci démontre une fois de plus la sensibilité individuelle différente des sujets vis à vis des sels d'or.

Obs. 2 - WAG... Suzanne, née en 1900 a débuté à l'âge de 42 ans une polyarthrite chronique évolutive, séro négative par atteinte des mains et des poignets.

Entre 1960 et 1969, elle avait reçu deux séries de sels d'or liposolubles qui furent bien tolérés.

De 1969 à 1970, on notait une aggravation nette malgré les multiples traitements prescrits (corticoïdes - Pyrazolés - antimalariques), avec une vitesse de sédimentation très élevée à 86/103.

Une nouvelle série de sels d'or hydrosolubles (Allochrysine) fut commencée en novembre 71.

En janvier 197², l'amélioration fonctionnelle était déjà nette et en mars 197² les corticoïdes étaient totalement supprimés, la vitesse de sédimentation était à ²5/54.

Ici, la chrysothérapie, même après une évolution très longue (30 ans) de la polyarthrite chronique évolutive fut un succès tant sur le plan clinique que biologique.

Obs. 3 - ROU... Marie Josèphe, née en 19²1, débute à l'âge de ²0 ans une polyarthrite chronique évolutive, séro positive par atteinte des deux mains.

De 1958 à 1970, la corticothérapie est suivie, bien supportée.

En 1970 s'effectue un sevrage cortisonique progressif.

En 1971 (janvier), la chrysothérapie est entreprise : la première série (1,50 g) s'avère bénéfique essentiellement sur le plan clinique.

On tente alors de maintenir ce bénéfice par une chrysothérapie d'entretien (0,10 g toutes les trois semaines mais l'apparition en février 197² d'une éruption maculo-papuleuse entraîne l'arrêt du traitement.

Ici encore, les sels d'or ont entraîné une nette amélioration clinique. Ils ont surtout permis un sevrage cortisonique, ce qui n'est pas négligeable, puisque la corticodépendance durait depuis 1² ans.

Obs. 4 - QUI... Aimée, née en 190², débute à l'âge de 63 ans une polyarthrite chronique évolutive, séro négative, par

	CHRYSEMIES	CHRYSURIES
16.XI.71	5 mg/l	0,95 mg/24 h
25.XI.71	7,25 mg/l	1,62 mg/24h
3.XII.71	4,55 mg/l (Avt 3° I.M.)	0,90 mg/24 h
10.XII.71	11, mg/l (5 j avt 0,70)	1,68 mg/24 h
17.XII.71	11,25 mg/l (2 j après 0,70)	1,73 mg/24 h
20.XII.71	10, mg/l (2 j après 0,80)	1,60 mg/24 h
28.XII.71	7,50 (DT = 0,80)	1,32 mg/24 h
3.1.72	6,25 mg/l (5 j après 0,90)	1,26 mg/24 h
7.1.72	13,20 mg/l (2 j après 1 g)	1,65 mg/24 h
11.1.72	9,25 mg/l (2 j avant I.M.)	1,40 mg/24 h
14.1.72	10,50 mg/l (1 j après 1,10)	1,75 mg/24 h
18.1.72	8,40 mg/l	1,20 mg/24 h
22.1.72	11,40 mg/l (2 j après I.M.)	1,20 mg/24 h
25.1.72	7,80 mg/l	1,10 mg/24 h
29.1.72	7,80 mg/l	0,90 mg/24 h
1.2.72	5,40 mg/l	1,98 mg/24 h
5.2.72	9,50 mg/l	1,69 mg/24 h
8.2.72	6,25 mg/l	1,40 mg/24 h
12.2.72	12,30 mg/l	2,05 mg/24 h
22.2.72	5,40 mg/l	1,05 mg/24 h
29.2.72	9, mg/l	1,20 mg/24 h
11.3.72	4,50 mg/l	1,04 mg/24 h
15.3.72	7,10 mg/l	0,60 mg/24 h
DT = 1,60		

QUI... Aimée

atteinte des mains et des poignets.

De 1965 à 1970, traitements successifs par pyrazolés puis corticoïdes avec cependant aggravation progressive tant clinique que biologique (vitesse de sédimentation à 44/88 en janvier 1971).

Première série de sels d'or (DT = 1,20 g) terminée en avril 1972. L'amélioration clinique est nette : la corticothérapie générale a été arrêtée, les injections intra-articulaires de corticoïdes se sont espacées puis ont cessé. La vitesse de sédimentation est à 24/51.

On note l'existence de valeurs relativement élevées des chrysémies correspondant à l'amélioration clinique et biologique. Les chrysuries sont tout au long de cette série comprises entre 1 et 2 mg/24 h.

Obs. 5 - BOU... Jean-Luc, débute une polyarthrite chronique évolutive, séro négative, à l'âge de 29 ans par atteinte des genoux et des chevilles.

Première série de sels d'or en avril 1970 (DT = 1,20 g en mai 1970). L'amélioration clinique est très nette, d'environ 90 %, la chute de la vitesse de sédimentation est notable (27/50 contre 16/38).

Après arrêt de 8 mois, la chrysothérapie est de nouveau prescrite devant une reprise clinique évolutive mais l'apparition d'une protéinurie au décours de la 8ème injection (DT = 0,80 g) entraîne l'arrêt du traitement.

Enfin, en février 1972, devant l'aggravation clinique, l'inefficacité des pyrazolés, après bilan rénal complet normal, la chrysothérapie est reprise à doses plus faibles.

L'amélioration clinique est de nouveau indiscutable, les critères biologiques sont également formels (Vitesse de sédimentation à 35/60 avant traitement, 11/19 après 0,80 g d'Allochrysine).

Donc chez ce malade, la chrysothérapie entreprise précocément a entraîné une amélioration notable, une stabilisation pendant 1 an 1/2.

L'apparition, lors d'une série ultérieure, d'une protéinurie a fait pour un temps suspendre tout traitement, mais son évolution favorable a permis la reprise des sels d'or à doses plus faibles.

	CHRYSEMIE	CHRYSURIE
17.5.71	1,45 mg/l DT = 0,80 en 4.71	1,20 mg/24 h
4. 2.72	0,60 mg/l	0,40 mg/24 h
11.4.72	2,97 mg/l	1,05 mg/24 h
6.6.72	2,25 mg/l	1,12 mg/24 h

Obs. 6 - MOR... Roger, né en 1932, débute une polyarthrite chronique évolutive, séro positive à l'âge de 38 ans, par atteinte de la cheville droite.

Chrysothérapie débutée lors de la première année de l'affection : 1° série (DT = 1,20 g), terminée en mars 1971. L'amélioration clinique est très nette, suivie régulièrement en consultation. L'effet bénéfique de cette première série d'Allochrysine persiste plus d'un an après la fin des injections, de même qu'une chrysémie non négligeable à 0,80 mg/l avec chrysurie de 0,40 mg/24 h.

	CHRYSEMIE	CHRYSURIE
octobre 1971	0,45 mg/l	0,40 mg/24 h
Avril 1972	0,80 mg/l	0,40 mg/24 h
mai 1972	traces indosables	traces indosables

Obs. 7 - AUC... ROP... Germaine, née en 1901, débute une polyarthrite chronique évolutive, séro négative, à l'âge de 63 ans par atteinte des mains et de l'épaule droite.

Traitée de 1964 à 1969 par les corticoïdes.

Après sevrage cortisonique, on entreprend en mai 1971 une première série de sels d'or. Ceux-ci sont bien tolérés mais absolument inefficaces même à distance des dernières injections (DT = 1,20 g) malgré des chrysémies et chrysuries élevées.

Devant cet échec, reprise du traitement par ACTH Retard et on envisage un traitement immunosuppresseur.

Il faut de plus signaler dans ce cas que deux synoviorthèses ultérieures à l'or radio-actif (hanche - épaule) furent également deux échecs.

	CHRYSEMIES	CHRYSURIES
11.5.1971	13 mg/l	1,56 mg/24 h
12.5.1971	11 mg/l	
13.5.1971	10 mg/l	
17.5.1971		1,55 mg/24 h
18.5.1971	13 mg/l	

Obs. 8 - FRA... Germaine, née en 1902, débute une polyarthrite chronique évolutive, séro positive, à 60 ans par atteinte des mains, épaules et chevilles.

De 1962 à 1970, les traitements sont multiples (corticoïdes - pyrazolés - antipaludéens) mais n'empêchent pas l'aggravation progressive.

En 1971, la première série de sels d'or est effectuée (DT = 1,20 g). L'amélioration clinique est nette avec reprise d'une activité fonctionnelle correcte, cependant que les chrysémies et chrysuries sont en moyenne moins élevées que dans le cas précédent qui s'était soldé par

V/9

	CHRYSEMIES	CHRYSURIES
20.12.1971	3,70 mg/l	1,20 mg/24 h
3.1 .1972	8 mg/l	2,40 mg/24 h
17.1. 1972	10 mg/l	1,36 mg/24 h
26.1 .1972	8 mg/l	1,92 mg/24 h
8.2 .1972	7 mg/l	1,57 mg/24 h
22.2. 1972	6 mg/l	1,80 mg/24 h

Obs. 9 - DUE... Louis, nº en 1918, a débuté une poly-. arthrite chronique évolutive, séro positive à l'âge de 48 ans, par atteinte des épaules et des genoux.

Malgré les anti-inflammatoires banaux, l'aggravation est progressive mais nette et en 1971, on entreprend la chrysothérapie.

A la suite de la 2º injection (DT = 0,20 g) survient une protéinurie entraînant l'arrêt du traitement.

La protéinurie est ici apparue précocément pour des chrysémies basses.

/10

	CHRYSEMIES	CHRYSURIES
30.4.1971 (7 j. après DT=0,20)	1,60 mg/l	0 mg/24 h
7.5.1971	0,76 mg/l	"
14.5.1971	0,75 mg/l	"
21.5.1971	0,60 mg/l	"
28.5.1971	0,40 mg/l	"

B - Enfin, un cas particulier, celui de SCH... Paul, né en 1925, chez lequel est apparue à l'âge de 43 ans une hydarthrose chronique du genou droit, en dehors de tout antécédent traumatique.

La vitesse de sédimentation était à 13/38, les réactions Latex-Waler-Rose négatives, l'uricémie normale.

L'étude du liquide articulaire ne met pas en évidence de réaction cellulaire inflammatoire nette (1200 éléments/mm3).

L'inoculation du liquide au cobaye est négative.

/11

Les divers traitements essayés n'améliorent pas la situation et l'épanchement récidive dès la reprise d'une activité fonctionnelle même minime.

Les radiographies permettent de discuter une éventuelle sub-luxation de la rotule, ce qui n'est pas confirmé par l'arthrographie.

Le 26.5.197[illegible] : injection intra-articulaire de 0,05 g d'Allochrysine.

Le 5.6.197[illegible] : chrysosynovie = 1,85 mg/l

Le 12.6.197[illegible] : chrysosynovie nulle.

Il n'y a donc au bout de 17 jours plus de traces de l'or injecté dans le liquide intra-articulaire.

Le 29.6.197[illegible] : l'arthroscopie ne montre aucune lésion cartilagineuse ou ligamentaire, aucun corps étranger intra-articulaire mais seulement une synoviale un peu hyperplasique avec quelques plages de nécrose. Aucun aspect inflammatoire ni dégénératif net.

La biopsie synoviale faite dans le même temps que l'arthroscopie donne les résultats suivants : (Nous remercions ici Madame C. GUIRAUDON pour sa collaboration précieuse).

"Il y a beaucoup de nécrose libre avec des polynucléaires. Il y a quelques franges synoviales assez peu remaniées à bordure aplatie, ayant gardé leur structure adipeuse. Tout au plus trouve-t-on dans la bande superficielle une certaine congestion capillaire et un infil-

trat modéré à prédominance mononucléée. La recherche de l'or est négative et on ne voit pas de dépôt pigmenté aux colorations usuelles.

Conclusion : synovite aspecifique".

L'or injecté par voie intra-articulaire ne persiste pas dans le liquide synovial et ne se fixe pas dans la membrane synoviale.

--- oOo ---

RECHERCHES IN VITRO

--- oOo ---

1 - ACTION DES SELS D'OR SUR LA V.S.

Le critère objectif, le plus facilement mesurable de l'amélioration d'un malade atteint de P.C.E. et traité par les sels d'or, reste la baisse de la vitesse de sédimentation.

Nous avons voulu tout d'abord nous assurer que les sels d'or ajoutés artificiellement dans le tube de prélèvement ne modifiaient pas par leur seule présence la valeur de la vitesse de sédimentation.

Nous avons donc chez plusieurs malades (10 au total) effectué simultanément trois prélèvements sur tubes différents pour mesure de la vitesse de sédimentation :

1° tube sur citrate
2° tube sur citrate + Allochrysine à faible dose (dose thérapeutique)
3° tube sur citrate + INIPROL

Pour chaque malade, les variations de la vitesse de sédimentation retrouvée sur les trois prélèvements ne sont pas significatives. Ce n'est donc pas la seule présence de sels d'or à faible dose qui entraîne chez les malades traités la baisse de la sédimentation.

V.S. COMPARATIVES

NOMS	DOSEES SUR CITRATE		DOSEES SUR CITRATE + ALLOCHRYSINE		DOSEES SUR CITRATE + INIPROL	
	1° heure	2° heure	1° heure	2° heure	1° heure	2° heure
H.....	23	52	25	57	25	57
B.....	37	70	39	75	39	74
V.....	9	25	11	30	10	29
J.....	104	110	106	112	106	112
S.....	4	10	5	13	4	12
L.....	38	72	38	74	38	74
N.....	33	58	33	60	33	60
J.....	36	65	37	68	34	67
J.....	102	109	106	112	106	113
D.....	6	18	6	19	8	26

V.S. COMPARATIVES

Nous avons contrôlé par ailleurs sur quatre malades qu'il en est de même si l'or est ajouté à forte dose au sang prélevé.

2 - ETUDE IN VITRO DU POUVOIR ANTI-ENZYMATIQUE DU LIQUIDE ARTICULAIRE D'UN MALADE TRAITE PAR ALLOCHRYSINE INTRA-ARTICULAIRE

SCH... Paul dont nous avons déjà parlé, présenta une hydarthrose chronique du genou, non traumatique.

Ce malade a reçu par voie intra-articulaire 0,05 d'Allochrysine.

Le liquide synovial avait été prélevé avant l'injection, il le fut de nouveau huit jours après l'intra-articulaire.

Les activités anti-enzymatiques des deux liquide furent alors comparées in vitro-

L'analyse du tableau correspondant montre que to les activités anti-enzymatiques testées demeurèrent inchangées sauf une : l'activité antitrypsique dont l'augmentati fut d'environ 50 %, donc hautement significative.

3 - Par ailleurs, parallèlement était effectuée, in vitro, la MESURE DES ACTIVITES ANTI-ENZYMATIQUES DE SOLUTIONS PLUS OU MOINS DILUEES D'ALLOCHRYSINE. (2,50 à 100 mcg d'Allochrysine pour 2 ml).

Ces solutions n'ont aucune action anti-enzymatique sur les substrats. Par contre, si la concentration d'Allochrysine s'élève à 1 mg pour 2 ml on note une action anti enzymatique nette sur :

ETUDE ENZYMATIQUE DU LIQUIDE ARTICULAIRE — M. SCH... Paul

AVANT ET APRES INJECTION I.A. D'ALLOCHRYSINE (0,05 g)

ENZYMES ETUDIEES	AVANT I.A. : 14.06.72	APRES I.A. : 5.07.72
ACTIVITE BENZOYL ARGININE ESTERASE SPONTANEE	83 U.A.E./litre	33 U.A.E./litre
ACTIVITE BENZOYL ARGININE ESTERASE SPONTANEE + SK (PLASMINOGENE)	1100 U.A.E./litre	1300 U.A.E./litre
ANTIPLASMINE	0	0
ANTITHROMBINE	0	0
ANTITRYPSINE	/867 U./litre/	/1°33 U./litre/

ACTIVITES ENZYMATIQUES CHIFFREES EN U.A.E. (UNITE D'ACTIVITE ENZYMATIQUE)

1 U.A.E = 1 MICROMOLE DE SUBSTRAT TRANSFORME EN 1 MINUTE

- l'urokinase
- la thrombine -
- la trypsine

Cette action, surtout nette sur la trypsine est d'ailleurs confirmée par les recherches encore inédites d'autres auteurs.

Nous retiendrons donc que l'action anti-enzymatique des sels d'or ne s'observe qu'à forte concentration, cette affirmation étant de nouveau confirmée par l'expérience suivante :

4 - MODIFICATIONS DU TAUX DES TRANSAMINASES IN VITRO EN PRESENCE D'UNE SOLUTION DE CHLORURE D'OR. (F. BUNEAUX)

En effet, les transaminases (SGOT - SGPT chez des malades atteints de nécrose myocardique) sont simultanément dosées dans deux tubes.

1° tube contenant 1 ml de plasma + 0,2 ml de sérum physiologique.

2° tube contenant 1 ml de plasma + 0,2 ml d'une solution d'AuCl3 à 500 mcg/ml (soit 100 mcg par tube).

Les dosages faits 24 heures après préparation des tubes montrent uniquement dans le 2° tube une diminution significative du taux des transaminases par rapport au dosage effectué dans les conditions standards (U.V.) le jour du prélèvement (Ce dernier dosage étant identique à celui du tube n° 1).

L'or à forte dose in vitro fait donc baisser le taux des transaminases.

--- oOo ---

VARIATIONS DES TRANSAMINASES

EN PRESENCE D'UNE SOLUTION $AuCl_3$

S.G.O.T. m.u		S.G.P.T. m.u	
Tube n° 1	Tube n° 2	Tube n° 1	Tube n° 2
38	22	44	38
15	15	84	30
157	72	67	16
38	28	67	27
51	39	15	6
59	51	4	4
37	35	33	36
20	23	31	17
101	75	119	110

TUBE N° 1 : 1 ml SERUM
0,2 ml. SERUM PHYSIO

TUBE N° 2 : 1 ml SERUM
0,2 ml. SOLUTION $AuCl_3$ à 500 mcg/ml
soit 100 mg or

EXPERIMENTATION SUR L'ANIMAL DE LABORATOIRE

--- oOo ---

Nous avons essayé de voir où se fixait l'or injecté à l'animal de laboratoire (lapin) et où il se concentrait de façon préférentielle.

Deux séries d'expériences ont été réalisées :

- la première avec l'Allochrysine chez le lapin sain.

- la deuxième avec des dérivés d'or isotopique chez le lapin sur lequel une arthrite avait artificiellement été créée par la carragénine.

1 - Dans le laboratoire du Pr. P. FABIANI, à l'Hôtel-Dieu, F. BUNEAUX a utilisé l'Allochrysine :

- un lapin mâle de 2,3 kg a reçu tous les 3 jours une injection intramusculaire (5 mg/kg) pendant 15 jours. (6 injections au total soit une dose de 30 mg/Kg).

- Il fut sacrifié 48 heures après la dernière injection d'Allochrysine.

- Des prélèvements furent effectués au niveau de nombreux organes.

	ORGANE FRAIS (/gr. de matière)	ORGANE SEC (/g)
1 - REIN	48,29	750
2 - RATE	7,23	222
3 - FOIE	6,10	480
4 - COEUR	4,93	473
5 - GRAISSE	0,6	37,7
6 - POUMON	4,94	17,15
7 - MUSCLE	0,19	16,6
8 - OS	,10	4,40

- Ces fragments d'organes broyés, furent incinérés La détermination de leur concentration en or fut alors possible selon la technique de spectrophotométrie d'absorption atomique.

Cette étude montra par ordre de concentration décroissante les places respectives :

. du rein
. de la rate
. du foie
. du poumon et du coeur
. de l'os
. de la graisse

enfin, la concentration aurique du muscle fut quasiment nulle

Cette expérimentation montre donc :

. que l'or est retrouvé principalement au niveau du rein. Cette affirmation peut vraisemblablement être expliquée par les données même du protocole opératoire : fortes doses d'Allochrysine avec espacement très réduit des injections entraînant une élimination urinaire importante. Il faut donc lorsqu'on parle de concentration aurique du parenchyme rénal, tenir compte de la concentration aurique non négligeable de l'urine contenue dans les tubules rénaux.

Cependant, la place préférentielle du rein dans cette liste, montrant donc l'affinité de l'or pour celui-ci, pourrait expliquer la relative fréquence des accidents rénaux lors de la chrysothérapie.

. Si l'on estime donc que la fixation préférentielle de l'or au niveau du rein est en partie liée aux conditions expérimentales, on note que les deux organes qui

possèdent la plus forte concentration aurique sont ensuite la rate et le foie.

Ceci viendrait donc renforcer l'hypothèse d'une fixation préférentielle de l'or au niveau du système réticulo-endothélial.

2 - Dans le service de R. PEREZ à l'Hôpital Américain, Ch. PANNECIERE a réalisé deux séries de manipulations chez le lapin préalablement préparé.

Le protocole expérimental fut le suivant :

- Matériel d'étude : lapins néozélandais de 2,5 à 3 kg mâles ou femelles.

- Création chez ces lapins d'une arthrite du genous à la carrogenine selon la technique employée habituellement à Cochin :

. Carraghénanes Satia : gel aqueux à 1 % de poudre de Carragenine dans l'eau distillée, stérilisation aux U.V. pendant 12 h.

. Arthrite du genou réalisée par injection intra-articulaire de 1 cc de gel de carragenine à 1 % deux fois par semaine pendant 6 semaines.

- L'arthrite une fois créee, les injections d'or radio-actif par voie intraveineuse ont été faites :

. en utilisant sur 2 lapins le chlorure d'or $Cl_2\ Au^{*198}$ à la dose de 20 millicuries (période de 2,7 jours)

. en utilisant sur 2 autres lapins le colloïde d'or radioactif $S_3\ Cl_2\ Au^{*198}$ (S_3 représente la taille des parti-

cules : $S_1 < S_2 < S_3$ = 150 - période de 2,10 j - 380Ke

- Pour apprécier le devenir de l'or ainsi injecté des scintigraphies globales par balayage et par comptage furent réalisées 2 h et 24 h après les injections intraveineuses sur les lapins endormis à l'Ethylurethane.

Les résultats obtenus sont différents suivant l'isotope employé :

- avec le Chlorure d'or $Cl_2 Au^{*198}$ l'or est retrouvé dans l'organisme du lapin essentiellement au niveau :

  . du rein et des voies excrétrices
  . du foie surtout.

Mais on ne retrouve aucune fixation notable au niveau du genou malade : seul est retrouvé lors du comptage un bruit de fond correspondant au passage sanguin.

- avec l'or colloïdal S_3 $Cl_2 Au^{*198}$ l'or est cette fois retrouvé exclusivement au niveau du foie.

Cette série de manipulations montre donc :

. Que l'or injecté par voie intraveineuse ne se fixe pas au niveau de la synoviale lésée.

. que sa fixation est essentiellement hépatique et même exclusivement en ce qui concerne l'or colloïdal.

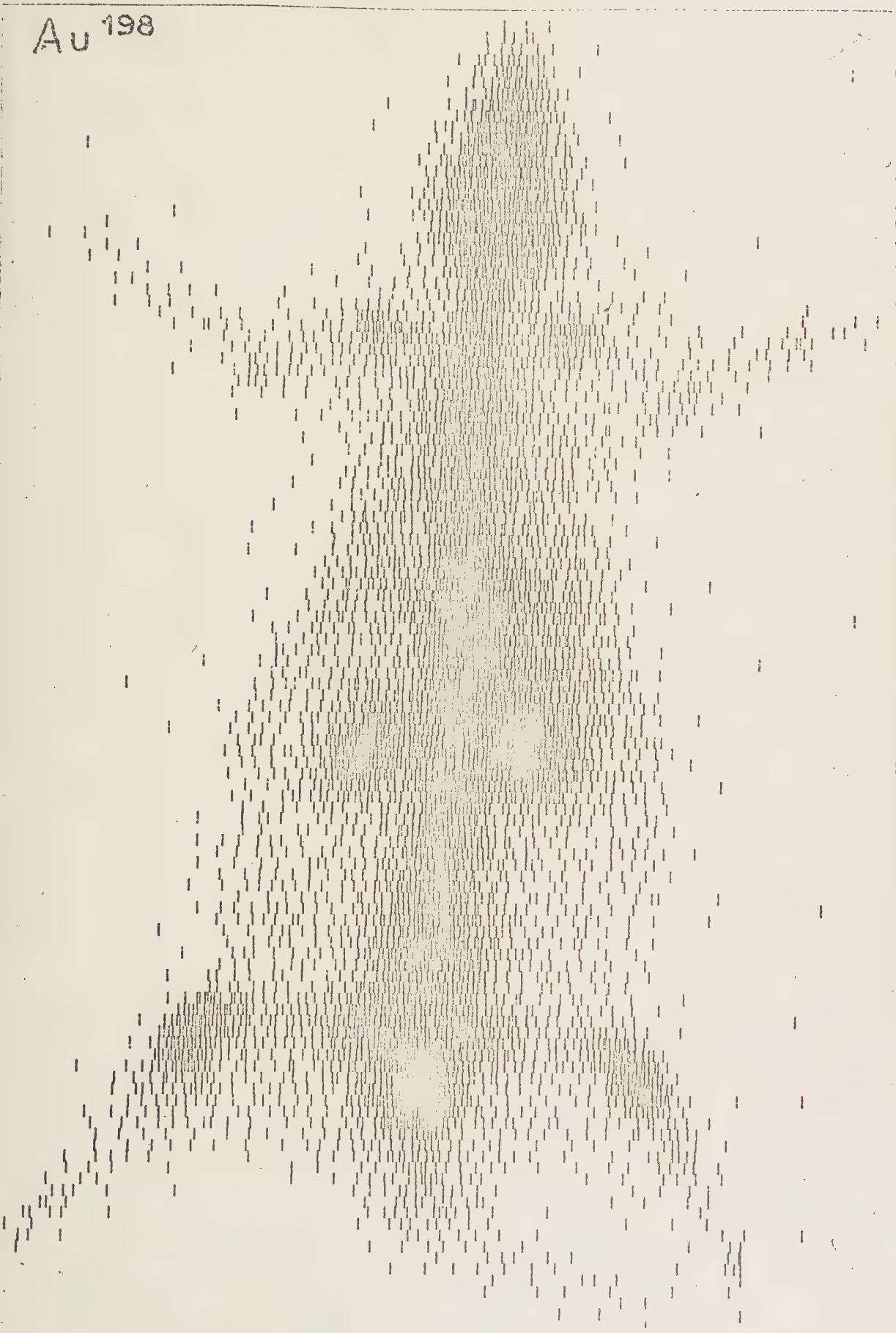
. Qu'il ne se fixe ni au niveau des surrénales, ni au niveau de l'hypophyse.

Au terme de ces expérimentations, il semble donc que l'or injecté à l'animal de laboratoire ne se fixe pas :

. sur les arthrites
. sur les surrénales
. sur l'hypophyse

mais qu'il se contente dans les viscères abdominaux riches en système réticulo-endothélial. Parmi ceux-ci le foie tient une place de choix.

--- oOo ---


Au 198

CHROMATOGRAPHIE

^{198}Au libre
2,5 %

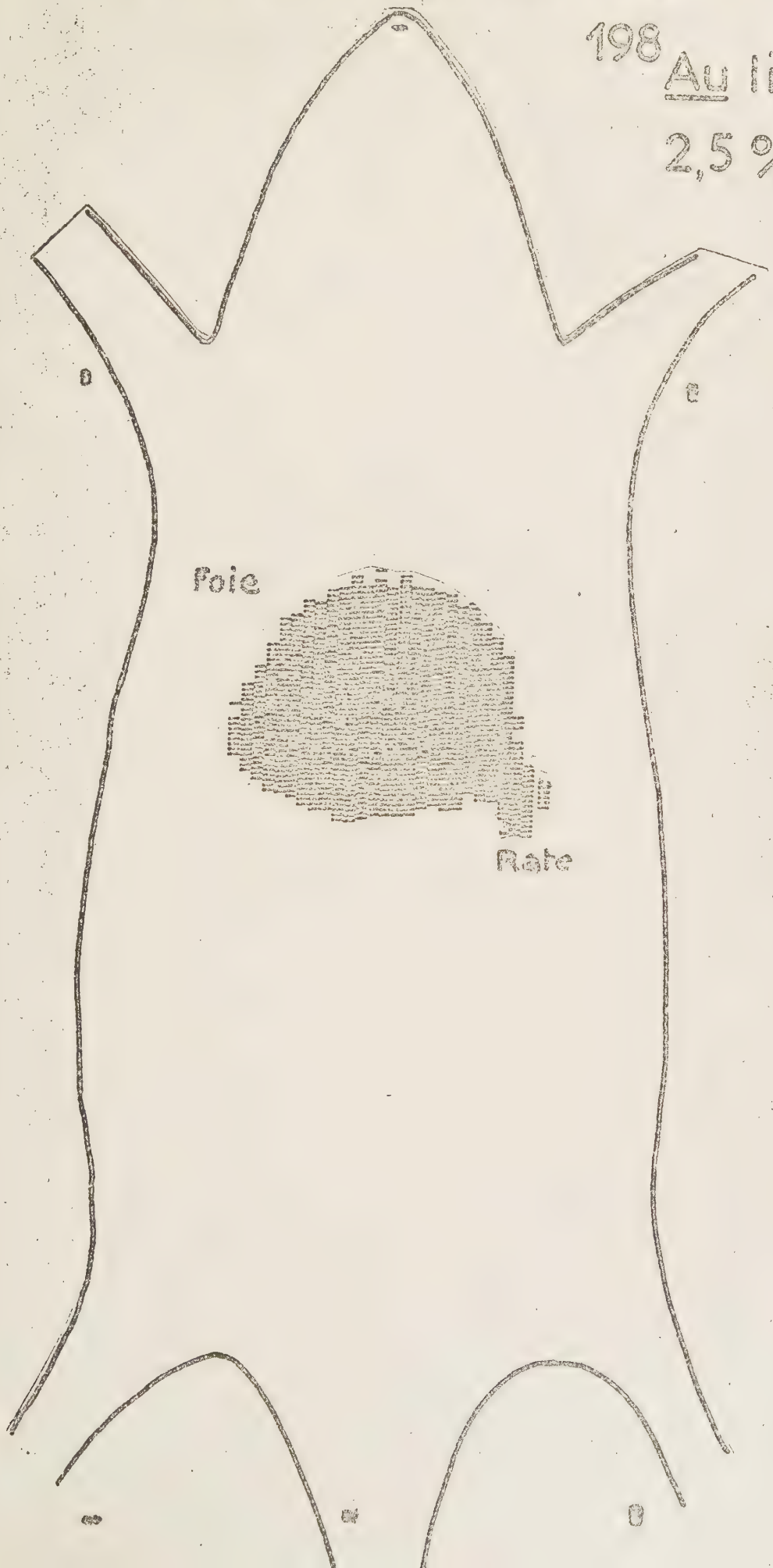
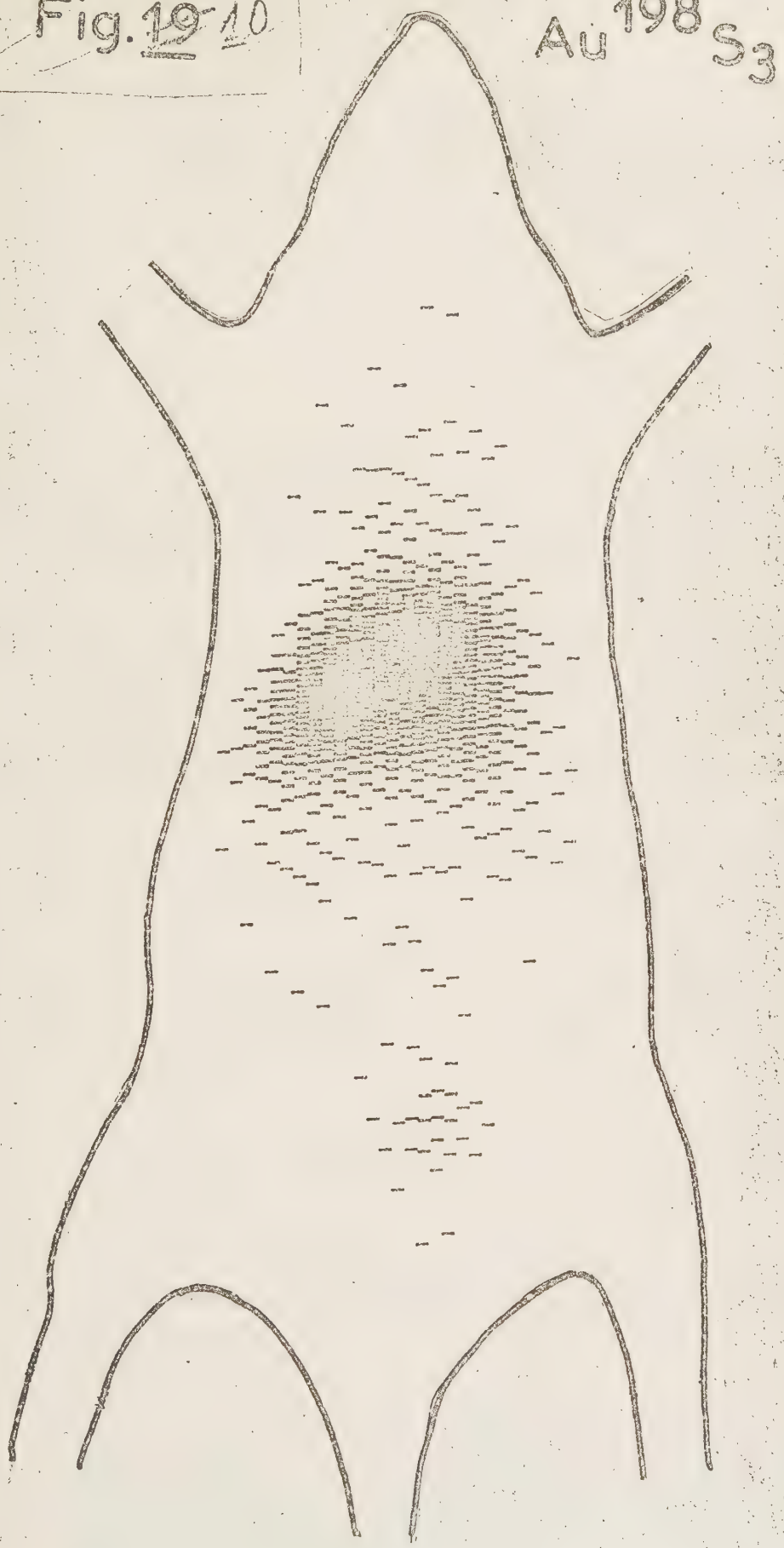


Fig. 19-10



CONCLUSIONS

--- oOo ---

. Les sels d'or, utilisés depuis plus de quarante ans en rhumatologie, restent à l'heure actuelle le traitement de fond de la polyarthrite chronique évolutive.

. Les accidents sont peu fréquents si la conduite du traitement est correcte. Quant à leur gravité, elle n'excède pas celle des accidents imputables aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et aux anti-inflammatoires.

. Les échecs ne sont pas rares mais cependant n'interdisent en aucun cas un essai objectif.

. Les succès enfin, le plus souvent nets, tant cliniques que biologiques, demeurent en quelque sorte "irritants puisque difficilement explicables.

. La valeur de la chrysémie optimale est variable d'un sujet à l'autre, de même que la chrysémie toxique.

.L'élimination urinaire des sels d'or est également variable selon les sujets tant dans sa durée que par sa concentration.

. Les recherches sur l'animal ont permis de montrer que les sels d'or injectés par voie générale se concentraient essentiellement au niveau du foie et de la rate et non au niveau des articulations lésées.

. Par ailleurs, l'étude in vitro montre l'activité anti-enzymatique certaine des sels d'or à forte concentration.

. Ceux-ci n'agissent :

- ni comme les corticoïdes ou l'ACTH ; ils n'entraînent pas de stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien.
- ni comme les immunosuppresseurs.
- mais ils bloqueraient les groupements SH du Glutathion en modifiant ainsi le métabolisme cellulaire.

. Tout ceci oriente donc vers la possibilité d'une action anti-enzymatique des sels d'or, action au niveau cellulaire dont le siège préférentiel serait le système réticulo-endothélial et plus particulièrement le parenchyme hépatique.

--- oOo ---

III/1

B I B L I O G R A P H I E

1 - ADAM M.
Contribution to the understanding of the mechanism of gold therapy.
"Z Rheumaforsch"
1968 ; 27 : 102-110

2 - ARSOV D. - GUCEVA B.
Treatment of rheumatoid arthritis with gold salts in a prolonged cure.
"Rheumatizam"
1970 ; 17 : 1-5

3 - BACH ANDERSEN R. - GORMSEN J. and HYLTOFF-PETERSON P.
Protease activity in synovial tissue extracts
Scand. J. Rheumatology
1972 : 1 : 75-79

4 - BARTHOLOMEW B.A.
Synovial fluid glucosidase activity
Scand. J. Rheumatology
1972 ; 1 : 69-74

5 - BAENKLER H.W. - SCHEIFFARTH F.
Lymphozytentrasnformation und immunglobuline unter gold behandlung.
"Z Rheumaforsch"
1971 ; 30 : 236-239 (Juill. Août n° 7-8)

6 - BRUCE A. - BARTHOLOMEW B.A.
Synovial fluid glycosidase activity
"Scand. J. Rheumatology
1972 ;1 : 69-74

7 - DAVID CHAUSSE - FORESTIER J. - FREYBERG R.H.
Traitement d'attaque de la PCE incipiens
"Rhumatologie"
Août-Sept. 64 ; 16 : 497-498

8 - DELBARRE F.
Traitement de la polyarthrite chronique évolutive
"Maroc Med."
1967 ; 47 : 18-26

9 - DENMAN E.J. - DENMAN A.M.
The lymphocyte transformation test and gold hypersensitivit
"Ann. Rheum. Dis."
1968 ; 27 : 584-589 (Nov. n° 6)

10 - DIETZ and RUBENSTEIN H.M.
Serum gold analysis.
"Clin. Chem."
1969 ; 15 : 787

11 - DUNCKLEY J.V.
Estimation of gold serum by atomic absorption spectroscopy
"Clin. Chem."
1971 ; 17 : 992

12 - ENNIS R.S. - GRANDA J.L. - POSNER A.S.
Effect of gold salts and other drugs on the release and activity of lysosomal hydrolases.
"Arthritis - Rheum."
1968 ; 11 : 756 - 764.

13 - FORESTIER J.
Traitement de la PCE par la chrysothérapie
"Rev. Rhum."
1971 ; 38 : 669 + 679

14 - FORESTIER J.
Regards sur 40 ans de traitement de la polyarthrite chronique évolutive.
"Rev. Rhum."
1969 ; 36 : 19-22

15 - FORESTIER J.
Le traitement des polyarthrites chroniques par les sels d'o
Résultats cliniques et contrôles hématologiques.
"Bulletin et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris".
1930 ; T XLVI : 273-280

16 - FORESTIER J.
Polyarthrite chronique évolutive.
Evolution des idées et du traitement.
"Air"
Mars 1963 ; 6 : 15-22

17 - FORESTIER J. - CALAIS R.
Les sels d'or en rhumatologie. Ce qu'il faut faire et ce qu'il ne faut pas faire.
"Concours Médical"
1954 ; 1er : 1161-1166

18 - FORESTIER J. - CALAIS R.
Erreurs et préjugés dans la chrysothérapie des rhumatismes inflammatoires.
"Praxis"
1953 ; 34 : 704-708

19 - FRANCHIMONT P. - VAN CAUWENBERGE H.
Notre expérience de certains médicaments utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
"Rev. Rhum."
Sept. 1967 ; 34 : 489-493

20 - FREYBERG R.H. - SOLER-BECHARA J. - KAMMERER W.D. - ROGOFF B
Investigations of gold therapy for rheumatoid arthritis.
IV° conférence internationale des maladies rhumatismales Ai
les Bains.
1964 : 267-276

21 - GALMICHE P. - BUNEAUX F.
Dosage de l'or dans les liquides biologiques
Journées d'Information Rhumatologiques, Ile de France,
1971 : 29-33 - Labo UPSA éditeur.

22 - GALMICHE P. - NEUKIRCH G.
Approche d'une enzymothérapie anti-rhumatismale.
"Rev. Rhumatisme"
1972 ; 39 : 215-220

23 - GERBER R.C. & PAULUS H.E. - BLUESTONE and PEARSON C.M.
Clinical response and serum gold levels in chrysotherapy.
Lack of correlation.
"Ann. Rheum. Dis."
1974 ; 31 : 308-310.

24 - GOSLIGS J.
Multicentre controlled meal of the effects of goldtherapy
with different dosages followed by maintened dosage.
"Ann. Rheum. Dis."
1966 ; 25 : 273

25 - GRAHAM BONNALIE F.E.
Gold for rheumatoid arthritis.
"Br Med. J."
Mai 1971 ; 2 : 277

26 - HERRERA RAMOS F. - BARROS B. - ARRIETA LARROSA R. - DIGHIER
M. - BATISTA V.
Present status of gold in the treatment of rheumatoid arthr
tis.

"Air"
Mars 1963 ; 6 : 105-11<

<7 - ISEMEIN L. - TABAU R.
L'association chrysohormonale dans la polyarthrite chronique <volutive.
"Rhumatologie"
Oct 1964 ; 16 : 367-369

<8 - JESSOP J.D.
Gold in rheumatoid arthritis
"Brit. Med. J."
Janvier 1971 ; 1 : 49-50

<9 - JONES R.A. - AHMED M.U - CHAN B.W.
Gold excretion in rheumatoid arthritis
"Brit. Med. J."
Mars 1971 ; 1 : 610

30 - KLINEFELTER H.F.
The effect of gold therapy on the rheumatoid factor in rheumatoid arthritis.
Abstract de l'A.R.A. in "Arthritis-Rheum".
1968 ; 11 : 106

31 - KRUSIUS F.E. - MARKKANEN A. - PELTOLA P.
Plasma levels and urinary excretion of gold during routine treatment of rheumatoid arthritis.
"Ann. Rheum. Dis."
1970 ; <9 : <3<-<35.

3< - LAURENCE J.S.
Studies with radioactive gold.
"Ann. Rheum. Dis."
1961 ; <0 : 341-35<.

33 - LEWIS D.C - ZIFF M.
Intra articular administration of gold salts
"Arthritis Rheum."
1966 ; 9 : 68-69

34 - LORBER A.
Comparison of serum gold levels in rheumatoid arthritis patients on chrysotherapy determined by atomic absorption spectrophotometry.
Abstract de l'A.R.A in "Arthritis Rheum."
1966 ; 9 : 865

35 - LORBER A. - COHEN R.L. - CHIA CHIN-CHANG - ANDERSON H.E.
Gold determination in biological fluids by atomic absorption spectrophotometry : application to chrysotherapy in rheumatoid arthritis patients.
"Arthritis Rheuma".
1968 ; 11 : 170-177

36 - Mc QUEEN E.G. - DYKES P.W.
Transport of gold int the body
"Ann Rheum. Dis."
1969 ; 28 : 437-44

37 - NIEDERMEIER W. - PRILLAMAN W.W. - GRIGGS J.H.
The effect of chrysotherapy on trace metals in patients with rheumatoid arthritis.
"Arthritis Rheum."
1971 ; 14 : 533-538.

38 - PALTEMAA S.
The inhibition of lysosomal enzymes by gold salts in human synovial fluid cells.
"Acta Rheum. Scand."
1968 ; 14 : 161-168.

39 - PAYER B.
Place des sels d'or dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
Mémoire CES rhumatologie
Paris 1969

40 - PERSELLIN R.H. - ZIFF M.
The effect of gold salts on lysosomal enzymes of the peritoneal macrophage.
"Arthritis Rheum".
1966 ; 9/1 : 57-65.

41 - PERSELLIN R.H. - HESS E.V. - ZIFF M.
Effect of a gold salt on the immune reponse
"Arthritis Rheum."
1967 ; 10 : 99-106

42 - PEZZINI G.C.
Many years of experience with 325 patients with prototypic chronic rheumatism treated with gold salts.
"Rheumatismo".
1964 ; 16 : 30-34

43 - RICHARDS H.J.
Gold for rheumatoid arthritis
"Brit. Med. J."
1971 ; 1 : 504
1 : 471-472

44 - RYCKEWAERT A. - AUQUIER L. - GOULON M.
Les médications de la polyarthrite rhumatoïde.
"Presse Médicale"
1964 ; 72 : 2597-2599.

45 - SHARP G.W.
Effect of certain antiarthritic compounds on the permeabili
of synovial membrane in the rabbit

"Ann. Rheum. Dis."
1963 ; 22 : 50-54

46 - SIEVERS K. - HURRI L. - SIEVERS U.M.
Combined therapy of rheumatoid arthritis with gold and chloroquine. Evaluation of the therapeutic effect.
"Acta Rheum. Scand."
1963 ; 9 : 56-64.

47 - SIMONART F.
Vingt cinq ans de chrysotherapie dans la PCE
IV° conférence internationale des maladies rhumatismales
Aix les Bains - Juin 1964
"Rhumatologie"
1965 ; 17 : 23-25

48 - SLIWINSKI AJ. - ZVAIFLER N.T. - RUBIN M.
Studies on the metabolism of gold salts in patients with rheumatoid arthritis.
Abstract de l'A.R.A. in "Arthritis Rheum."
1966 ; 9 : 877-878

49 - SMITH R.T.
Effective anti rheumatoid gold therapy
"Air"
1963 ; 6 : 60-68

50 - SOLER - BECHARA J. - KAMMERER W.D. - ROGOFF B. - FREYBERG RH.
Maintenance gold therapy for rheumatoid arthritis. Analysis of effectiveness in 167 patients.
Abstract de l'AR.A. "Arthritis Rheum."
1965 ; 8 : 469 - 470.

51 - SOUTHWICK W.O. - BENSCH K.G. - PALO-ALTO M.D.
Phagocytosis of colloidal gold by cells of synovial membrane
"J. Bone. Joint Surg."
1971 ; 53 A : 729-741

52 - VIGNON G. - BOUVIER M. - PERRIN FAYOLLE M. - MAZADE J.
La chrysothérapie de la polyarthrite chronique évolutive.
"Rev. Lyonnaise Med."
1960.

53 - WEISSMANN G.
Lysosomes and joint diseases
"Arth. and Rheum."
1966 ; 9 : 834.